

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)01-0128-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.01.029



伏美替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展*

夏盼盼^{1,2}, 范若南^{2,3}, 鹿楠楠¹, 沈爱宗^{1,2,3△}

(1. 中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽省药品临床综合评价技术中心, 安徽 合肥 230001; 3. 安徽医科大学药学院, 安徽 合肥 230032)

摘要:目的 为伏美替尼临床治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的合理应用提供参考。方法 采用计算机检索 Web of Science 及 PubMed 数据库中 2021 年 1 月至 2023 年 3 月的伏美替尼相关文献, 总结伏美替尼的药代动力学特征、临床疗效、药品不良反应(ADR)的研究进展。结果 伏美替尼的药物代谢与给药剂量及联用药物相关, 其治疗 NSCLC 和表皮生长因子受体(EGFR)ex20ins, T790M 突变的转移性 NSCLC 均有较好疗效和安全性。除肝功能损伤、腹泻、皮疹等常见 ADR 外, 伏美替尼还存在血栓、凝血功能异常、高血压、电解质紊乱、尿路感染、消化道穿孔、心功能损伤等罕见 ADR。结论 临床应用时应注意监测伏美替尼与其他联用药物间的相互作用, 为避免出现严重 ADR, 治疗前应进行肝肾功能、心脏彩超、凝血功能等检查。

关键词: 非小细胞肺癌; 伏美替尼; 酪氨酸激酶抑制剂; 药物代谢; 药品不良反应

Research Progress on Furmonertinib in the Treatment of Non - Small Cell Lung Cancer

XIA Panpan^{1,2}, FAN Ruonan^{2,3}, LU Nannan¹, SHEN Aizong^{1,2,3}

(1. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China · Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui, China 230001; 2. Anhui Provincial Drug Clinical Comprehensive Evaluation Technology Center, Hefei, Anhui, China 230001; 3. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230032)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational application of furmonertinib in the clinical treatment of non - small

*基金项目: 国家自然科学基金面上项目[52273308]; 国家自然科学基金青年项目[82203882]。

第一作者: 夏盼盼, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为临床药学, (电子信箱)panpanxia2018@163.com。

△通信作者: 沈爱宗, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药学、药事管理学与药物经济学, (电子信箱)shenaizong@ustc.edu.cn。

- [7] EDINOFF AN, NGUYEN LH, FITZ - GERALD MJ, et al. Lamotrigine and Stevens - Johnson Syndrome Prevention [J]. Psychopharmacol Bull, 2021, 51(2): 96 - 114.
- [8] OSKAY T, KARADEMIR A, ERTÜRK ÖI. Association of anti-convulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7 [J]. Epilepsy Res, 2006, 70(1): 27 - 40.
- [9] ILLING PT, VIVIAN JP, DUDEK NL, et al. Immune self - reactivity triggered by drug - modified HLA - peptide repertoire [J]. Nature, 2012, 486(7404): 554 - 558.
- [10] FOWLER T, BANSAL AS, LOZSÁDI D. Risks and management of antiepileptic drug induced skin reactions in the adult out - patient setting [J]. Seizure, 2019, 72: 61 - 70.
- [11] DEAN L. Carbamazepine Therapy and HLA Genotype [J / OL]. Medical Genetics Summaries, 2018: 1 - 18 (2018 - 08 - 01) [2023 - 02 - 10]. [https://www.baidu.com/s?ie=utf-8&f=8&rsv_bp=1&rsv_idx=1&tn=95623186_hao_pg&wd=October&fenlei=256&oq=16%2526lt%253B&rsv_pq=e1e0f8b70181d08a&rsv_t=55ceygJj348DIADbFpLS2OwUOLOVW3ohWBS8lg6hnSquTpl%2BxfGertdVcVWEctUZC-skZmp7d&rqlang=cn&rsv_enter=1&rsv_dl=tb&rsv_btype=1&inputT=2875&rsv_sug3=8&rsv_sug1=8&rsv_sug7=](https://www.baidu.com/s?ie=utf-8&f=8&rsv_bp=1&rsv_idx=1&tn=95623186_hao_pg&wd=October&fenlei=256&oq=16%2526lt%253B&rsv_pq=e1e0f8b70181d08a&rsv_t=55ceygJj348DIADbFpLS2OwUOLOVW3ohWBS8lg6hnSquTpl%2BxfGertdVcVWEctUZC-skZmp7d&rqlang=cn&rsv_enter=1&rsv_dl=tb&rsv_btype=1&inputT=2875&rsv_sug3=8&rsv_sug1=8&rsv_sug7=100&rsv_sug2=0&rsv_sug4=2875)
- [12] PHILLIPS EJ, SUKASEM C, WHIRL - CARRILLO M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 103(4): 574 - 581.
- [13] DENG YL, LI SP, ZHANG L, et al. Association between HLA alleles and lamotrigine - induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: A meta - analysis [J]. Seizure, 2018, 60: 163 - 171.
- [14] BORRELLI EP, LEE EY, DESCOTEAUX AM, et al. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: an analysis of the US Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. Epilepsia, 2018, 59(12): 2318 - 2324.
- [15] LIN YT, CHANG YC, HUI RY, et al. A patch testing and cross - sensitivity study of carbamazepine - induced severe cutaneous adverse drug reactions [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(3): 356 - 364.

(收稿日期: 2023 - 02 - 27; 修回日期: 2023 - 07 - 02)

cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Literature related to furmonertinib in the Web of Science and PubMed databases from January 2021 to March 2023 were searched to summarize the research progress on the pharmacokinetic characteristics, clinical efficacy, and adverse drug reactions (ADRs) of furmonertinib. **Results** The drug metabolism of furmonertinib is related to the dosage and combination therapy. It has good efficacy and safety in the treatment of NSCLC and metastatic NSCLC with epidermal growth factor receptor (EGFR) ex20ins and T790M mutations. In addition to common ADRs such as liver function damage, diarrhea, rash, etc., furmonertinib also has some rare ADRs such as thrombosis, coagulation dysfunction, hypertension, electrolyte disorders, urinary tract infections, gastrointestinal perforation, and cardiac function damage. **Conclusion** In clinical application, attention should be paid to monitoring the drug - drug interaction between furmonertinib and other combination drugs. To avoid severe ADR, some examinations such as liver and kidney function, cardiac ultrasound, coagulation function should be carried out for the patients before receiving furmonertinib treatment.

Key words: non - small cell lung cancer; furmonertinib; tyrosine kinase inhibitor; drug metabolism; adverse drug reactions

2016年,中国肺癌新发病例82.8万例,死亡病例达65.7万例,在恶性肿瘤中均居第1^[1]。2022年,预计新发病例约87万例,死亡病例约76万例^[2]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌中最常见的病理类型,在新确诊肺癌患者中,NSCLC比例约为80%~85%^[3]。表皮生长因子受体(EGFR)是NSCLC最常见的驱动基因。在我国的NSCLC患者中,EGFR突变患者比例达28.2%^[1],肺腺癌患者中突变比例近50.2%^[4]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)通过与三磷酸腺苷(ATP)竞争,可结合激酶的胞内区催化部分,从而抑制磷酸化反应,进一步阻止肿瘤细胞的生长与增殖,促进肿瘤细胞凋亡,能显著提升NSCLC患者的预后。近年来,针对EGFR驱动基因突变的第3代小分子靶向药物对NSCLC的治疗作用备受关注^[5]。第3代EGFR-TKIs已成为第1,2代EGFR-TKIs治疗进展后伴EGFR T790M突变患者的标准治疗;与第1代EGFR-TKIs比较,其能显著延长患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),是伴EGFR突变的晚期NSCLC患者的一线标准治疗。同时,能显著提高EGFR突变且可手术NSCLC、EGFR 19外显子缺失(19Del)、EGFR 20外显子插入突变(ex20ins)等患者的PFS和OS^[6]。第3代EGFR-TKIs包括奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼等^[7-8]。伏美替尼由上海艾力斯公司研制,且于2021年3月在中国批准上市^[9]。伏美替尼与ATP分子竞争蛋白激酶上的结合位点,通过共价键与激酶形成不可逆性结合,目前用于治疗既往经EGFR-TKIs治疗后出现疾病进展,且存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC^[10]。2023年发布的中国临床肿瘤学会(CSCO)指南已将伏美替尼归入EGFR敏感突变IV期NSCLC患者的一线治疗,推荐级别为I级;同时也被纳入中华医学会肺癌临床诊疗指南1类推荐。因此,本研究中采用计算机检索了Web of Science及PubMed数据库中2021年1月至2023年3月的伏美替尼相关文献,总结

其药代动力学特征、临床疗效、药品不良反应(ADR)的研究进展,旨在为伏美替尼治疗NSCLC的合理应用提供参考。现报道如下。

1 伏美替尼药代动力学特征

临床药物I期的研究数据已证实,伏美替尼常规给药剂量80 mg时,0~24 h血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-24h})、峰浓度(C_{max})、达峰浓度时间(t_{max})、谷浓度(C_{min})分别为1 050 ng/(h·mL)、61.2 ng/mL、4 h、29.1 ng/mL。药物AUC的蓄积比为2.5倍,多次给药15 d后,伏美替尼达到稳态血药浓度,此时未见明显的药物靶器官蓄积。伏美替尼的口服剂量从80 mg升至240 mg时, AUC_{0-24h} 和 C_{max} 也逐步增加,但增长幅度略低于药物剂量增加速度;体内的代谢速度略高于其代谢物(AST5902),浓度增加幅度也高于AST5902^[11]。伏美替尼在血浆中主要以共价偶联物的形式出现,且通过Lys-195和Lys-199处的迈克尔(Michael)加成反应与血浆中的人血清白蛋白结合,与之结合的2种肽分别为ASSAKQR和LKASLQK^[12-13]。伏美替尼被完全吸收并迅速分布到肺组织中,在人体内广泛代谢,并通过粪便缓慢排泄^[14]。与其他3代EGFR-TKIs药物相比较,伏美替尼的肝肾功能ADR较轻。另外,伏美替尼药代动力学模型模拟分析结果显示,在20~240 mg剂量范围内,应特别注重每日食物摄入量、血清碱性磷酸酶水平、体质量等的变化,可能为影响伏美替尼药物代谢和治疗疗效的特殊观察因素^[15]。

伏美替尼是CYP3A4底物和CYP3A4诱导剂,联合用药期间应注意药物相互作用^[16],如影响其血药浓度的伊曲康唑、利福平^[17]。与伏美替尼单药治疗相比,伏美替尼联合伊曲康唑的 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别增加了1.41倍和23%,AST5902的 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别下降了82%和91%;在药物代谢终末消除阶段,联合用药时药物代谢速度显著减慢, t_{max} 略迟^[18]。与伏美替尼单药治疗相比,伏美替尼联合利福平的 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别下降了86%

和60%, AST5902的 $AUC_{0-\infty}$ 下降了17%, C_{max} 增加了1.09倍;该研究中总活性成分包括伏美替尼和ST5902,总活性成分的 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别下降了62%和39%^[17]。提示在临床用药过程中,应关注伏美替尼药物间的相互作用。

2 伏美替尼治疗 NSCLC 的有效性

治疗晚期NSCLC患者的有效性: HAN等^[19]进行了一项Ib期临床研究(FAVOUR), 该项研究共纳入10例EGFR ex20ins晚期且多线治疗进展后的NSCLC, 结果显示, 10例患者均表现出不同程度的肿瘤靶病灶缩小, 疾病控制率(DCR)为100%, 客观缓解率(ORR)为60%。SHI等^[10]进行了一项IIb期临床研究, 纳入220例标准治疗进展后或原发EGFR T790M突变局部晚期或转移性NSCLC患者, 该项研究的中位随访时间为9.6个月, ORR为74%。结果表明, 针对EGFR T790M突变局部晚期或转移性NSCLC, 伏美替尼具有较好的抗肿瘤活性和安全性。SHI等^[20-21]的一项III期临床试验探讨了伏美替尼和吉非替尼治疗NSCLC伴中枢神经系统(CNS)转移患者的疗效差异, 纳入的358例均为未经治疗且伴EGFR敏感突变阳性NSCLC(包括19Del和21L858R突变)患者, 结果显示, 伏美替尼组133例患者(37.15%)的CNS-PFS为20.8个月, 吉非替尼组为9.8个月; 伏美替尼组60例患者(16.76%)的CNS-ORR为91%, 吉非替尼组为65%; 伏美替尼组6, 12, 18个月的CNS-PFS率分别为91%, 77%, 63%, 吉非替尼组分别为76%, 46%, 34%。该项研究结果表明, 与吉非替尼相比, 伏美替尼对CNS病灶的PFS, DRR, RR抗肿瘤疗效更佳, 且尚未出现严重ADR, 提示针对伴脑转移且EGFR敏感突变阳性的NSCLC患者, 伏美替尼是可选择的一线治疗方案。美国临床肿瘤学会(ASCO)的一项真实世界研究中, LIN等^[22]回顾性研究了Ib期高剂量(160 mg)伏美替尼对伴EGFR ex20ins的转移性NSCLC患者的临床疗效。该研究共纳入14例患者, 结果显示, 达到部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)的患者分别有5例、3例、1例, 目前尚未观察到达到完全缓解(CR)的患者。结果显示, 高剂量(160 mg)伏美替尼针对伴EGFR ex20ins的转移性NSCLC患者具有较好的抗肿瘤活性。

治疗EGFR少见突变类型NSCLC患者的有效性: ZHANG等^[23]报道了1例EGFR exon 20 N771_P772insH突变NSCLC患者, 其接受伏美替尼(160 mg)二线治疗, 病情稳定达8个月, PFS为10个月, OS为22个月。ZHAO等^[24]报道了1例少见NSCLC突变类型, 入组患者同时存在EGFR L861Q和MET扩增, 给予伏美替尼联合克唑

替尼口服, 4个月后疗效评估为PR, PFS为6个月。ZHOU等^[25]设计了一项研究观察和评估15例NSCLC患者接受伏美替尼(160 mg)后的有效性和安全性, 入组患者存在10种EGFR ex20ins突变亚型, 最多见突变亚型包含p. A767_V769dup(3例)和p. A767_V769dup(4例), 结果显示, 8例患者达到PR, 7例患者达到SD, ORR为53.50%, DCR为100.00%。CHEN等^[26]报道了1例携带EGFR ex20ins的NSCLC患者(NM_005228: 外显子20:c. 2316_2321dup:p. 773_774dup), 给予卡铂化学治疗2个周期出现PD后, 联合伏美替尼和安罗替尼靶向治疗, 疗效评估为SD达5个月。JIA等^[27]研究发现, 在1例EGFR ex20ins的晚期肺腺癌患者的治疗中, 伏美替尼疗效评估SD达6个月, PFS为10个月, OS为34个月。伏美替尼针对一些少见突变类型NSCLC患者治疗疗效的临床试验正在进行中, 包括一项(登记号为NCT05364073)评估伏美替尼在晚期或转移性NSCLC在人表皮生长因子受体2(HER2)突变患者中的安全性、药代动力学I期临床试验; 一项探讨伏美替尼在晚期NSCLC一线治疗进展后, 对EGFR G719X / S768I / L861Q突变患者的有效性和安全性II期临床试验(登记号为NCT05548348)。

辅助治疗或新辅助治疗中的有效性: ZHANG等^[28]回顾性观察了伏美替尼术后辅助治疗EGFR突变的NSCLC患者的有效性, 该项研究正在进行中, 2022年欧洲肿瘤学会(ESMO)大会对部分研究结果进行了报道。该项研究纳入了106例EGFR突变的Ia2-IIIb的NSCLC患者, 突变类型包括外显子19del, L858R, ex20ins, G719A等, 其中35例患者肺癌根治性手术后存在混合性毛玻璃样结节, 17例(48.57%)患者治疗后病灶缩小。在接受根治性肺癌手术且EGFR突变的NSCLC患者中, 伏美替尼在辅助治疗中显示出较好的抗肿瘤疗效, 且ADR可控。另外, 还有一些正在进行的临床试验, 如伏美替尼辅助治疗具有高危因素的Ia / Ib期NSCLC的前瞻性单臂研究(登记号为NCT05445310); 伏美替尼联合顺铂或培美曲塞术前新辅助治疗可切除的EGFR突变IIIa-IIIb期NSCLC患者的临床试验(登记号为NCT05430802); 伏美替尼在EGFR突变阳性Ib-IIa期NSCLC的新辅助治疗的安全性和有效性评价(登记号为NCT05165355); 临床试验进行了(登记号为NCT05503667)伏美替尼与贝伐珠单抗综合治疗或伏美替尼单药作为新辅助治疗的疗效观察, 入组患者为可切除或潜在可切除的EGFR突变阳性的III-IVa期肺腺癌。

单药和联合用药有效性比较:在一项Ⅱ期临床试验(NCT05465343)中,选择既往接受TKIs治疗后出现脑转移或脑膜转移的晚期NSCLC患者为研究对象,通过颅内无进展生存期(iPFS)评估颅内病灶的疗效,观察了伏美替尼单药治疗及其与抗血管生成药物联合治疗的优势。结果显示,对于既往接受EGFR-TKIs治疗并出现脑转移或脑膜转移的晚期NSCLC患者,单药伏美替尼160 mg或与抗血管生成药物联用是一种可选择的挽救性治疗方法,安全性可接受^[29]。部分正在进行的Ⅱ期临床试验也观察了伏美替尼联合治疗对比单药治疗的有效性与安全性,包括一项Ⅱ期(登记号为NCT04970693)随机临床试验,探讨了伏美替尼联合放射治疗对一线EGFR-TKIs治疗后寡进展的NSCLC的有效性和安全性;一项Ⅱ期临床研究(登记号为NCT05334277)探讨了伏美替尼单药或联合治疗(化学治疗或贝伐珠单抗)在伴EGFR突变的晚期NSCLC患者中的有效性和安全性;一项Ⅱ期临床试验(登记号为NCT05209256)探讨了伏美替尼联合培美曲塞的治疗疗效和药物耐药性;一项Ⅱ期临床试验(登记号为NCT04895930)评估了一线伏美替尼单药或联合安罗替尼治疗伴EGFR敏感突变的局部晚期或转移性NSCLC的有效性和安全性。

3 伏美替尼的 ADR

SHI等^[20]进行了伏美替尼联合吉非替尼的Ⅲ期临床试验,系统性地报道了178例患者的伏美替尼相关的药物毒副作用。结果显示,与伏美替尼相关1-2级不良事件(AE)的发生率为90%,其中发生率不低于5%的AE包括丙氨酸氨基转移酶升高(28%)、腹泻(25%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(25%)、皮疹(17%)、白细胞减少(15%)、口腔溃疡(12%)、中性粒细胞减少(10%)、贫血(8%)、血小板下降(8%)、QT间期延长(6%)、淋巴细胞计数下降(6%);3级及以上AE的发生率为11%,相关AE为QTc间期延长和腹泻;6例(3.37%)患者接受伏美替尼治疗后出现了严重ADR而永久停用,发生血小板计数下降、肝功能指标升高、心电图QTc间期延长、胆红素升高、间质性肺病和视力下降各1例。

一些Ⅰ-Ⅲ期临床试验中观察了伏美替尼的罕见ADR。如一项Ⅰ期临床试验报道了血栓(2%)、高血压(2%)、高尿酸血症(1%)、高镁血症(1%)、低钾血症(1%)、肺炎(1%)等罕见ADR^[11];另一项Ⅱb期临床试验提示,尿路感染、肾炎、厌食症、胃炎、胃肠穿孔的发生率各占1%^[10]。SHI等^[20]的研究结果显示,血肌酸磷酸激酶升高、腹痛、体质量减轻、胆红素升高、甲沟炎、

脑梗死、胸部不适的发生率分别为4%、3%、2%、2%、1%、1%、1%,AE为1-2级;3-4级AE包括肝功能异常、胆囊炎、胆结石、心房纤颤、纤维蛋白原减少、胰腺炎等,发生率为1%。

除肝功能损伤、腹泻、皮疹等常见ADR外,临床使用中还应关注血栓、凝血功能异常、高血压、电解质紊乱、尿路感染、消化道穿孔、心功能损伤等罕见ADR。故接受伏美替尼治疗前应进行肝肾功能、心脏彩超、凝血功能等检查。

4 讨论

伏美替尼治疗EGFR T790M突变局部晚期或转移性NSCLC患者具有较好的抗肿瘤活性和安全性。针对伴脑转移且EGFR敏感突变阳性的NSCLC患者,伏美替尼可作为一线治疗方案;针对伴EGFR ex20ins的转移性NSCLC患者,高剂量伏美替尼(160 mg)具有较好的抗肿瘤活性;针对伴EGFR突变的NSCLC患者,伏美替尼可作为根治性术后辅助治疗方案;针对既往接受EGFR-TKIs治疗并出现脑转移或脑膜转移的晚期NSCLC患者,单药伏美替尼160 mg或与抗血管生成药物联用是可选择方案。

参考文献

- [1] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2023年版)[J]. 中国综合临床,2023,39(3):161-190.
- [2] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5):584-590.
- [3] HERBST RS, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 553(7689):446-454.
- [4] SHIGEMATSU H, LIN L, TAKAHASHI T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(5):339-346.
- [5] Chinese Society of Clinical Oncology Non-small Cell Lung Cancer C, Anti-Cancer Drug Safety Management C. Consensus on Application of Third-generation EGFR-TKI in EGFR Mutated NSCLC (2022 Version)[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2022, 25(9):627-641.
- [6] ZHOU J, LIU S, WU YL. Safety of EGFR-TKIs for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(5):589-599.
- [7] HUANG J, WANG H. Targeted Therapy and Mechanism of Drug Resistance in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2022, 25(3):183-192.
- [8] VAID AK, GUPTA A, MOMI G. Overall survival in stage IV

- EGFR mutation – positive NSCLC: Comparing first second and third – generation EGFR – TKIs (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(2): 171 – 184.
- [9] DEEKS ED. Furmonertinib: First Approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(15): 1775 – 1780.
- [10] SHI Y, HU X, ZHANG S, et al. Efficacy, safety, and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non – small – cell lung cancer: a phase 2b, multicentre [J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 9(8): 829 – 839.
- [11] SHI Y, ZHANG S, HU X, et al. Safety, Clinical Activity, and Pharmacokinetics of Alflutinib (AST2818) in Patients With Advanced NSCLC With EGFR T790M Mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): 1015 – 1026.
- [12] WU Y, CHEN L, CHEN J, et al. Covalent Binding Mechanism of Furmonertinib and Osimertinib with Human Serum Albumins [J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2023, 51(1): 8 – 16.
- [13] XIAO L, DAN F, MING Z, et al. Characterization of covalent binding of tyrosine kinase inhibitors to plasma [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 35(5): 456 – 465.
- [14] MENG J, ZHANG H, BAO JJ, et al. Metabolic disposition of the EGFR covalent inhibitor furmonertinib in humans [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022, 43(2): 494 – 503.
- [15] ZOU HX, ZHANG YF, ZHONG DF, et al. Effect of autoinduction and food on the pharmacokinetics of furmonertinib and its active metabolite characterized by a population pharmacokinetic model [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022, 43(7): 1865 – 1874.
- [16] WU YL, XUE YR, GUO ZT, et al. Furmonertinib (Alflutinib, AST2818) is a potential positive control drug comparable to rifampin for evaluation of CYP3A4 induction in sandwich – cultured primary human hepatocytes [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022, 43(3): 747 – 756.
- [17] ZHU YT, ZHANG YF, JIANG JF, et al. Effects of rifampicin on the pharmacokinetics of alflutinib, a selective third – generation EGFR kinase inhibitor, and its metabolite AST5902 in healthy volunteers [J]. 2021, 39(4): 1018.
- [18] HENG J, TANG Q, CHEN X, et al. Evaluation of the pharmacokinetic effects of itraconazole on alflutinib (AST2818): an open – label, single – center, single – sequence, two – period randomized study in healthy volunteers [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 162: 105815.
- [19] HAN B, ZHOU C, WU L, et al. Preclinical and preliminary clinical investigations of furmonertinib in NSCLC with EGFR exon 20 insertions (20ins) [J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32: S964.
- [20] SHI Y, CHEN G, WANG X, et al. Central Nervous System Efficacy of Furmonertinib (AST2818) Versus Gefitinib as First – Line Treatment for EGFR – Mutated NSCLC: Results From the FURLONG Study [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2022, 17(11): 1297 – 1305.
- [21] SHI Y, CHEN G, WANG X, et al. Furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first – line therapy for Chinese patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation – positive non – small – cell lung cancer (FURLONG): a multicentre, double – blind, randomised phase 3 study [J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2022, 10(11): 1019 – 1028.
- [22] LIN Y, HU Z, ZHANG Y, et al. Preliminary clinical investigations of high – dose furmonertinib in NSCLC with EGFR Exon 20 insertions (20ins) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(16): e21029.
- [23] ZHANG X, HAN H, ZHAO J, et al. Case Report: A good response to furmonertinib second – line treatment of an advanced lung adenocarcinoma patient with a rare EGFR exon 20 N771_P772insH mutation: A case report and literature review [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 964606.
- [24] ZHAO Y, SU C, SHI L, et al. Case Report: The effective treatment of patients in advanced no – small cell lung cancer patients with EGFR G719X / S768I / L861Q and acquired MET amplification: A case series and literature review [J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1126325.
- [25] ZHOU X, DONG H, LI P, et al. Short – term efficacy of furmonertinib in treatment of NSCLC patients with EGFR exon20 insertion [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(16): e21063.
- [26] CHEN X, ZHA W, SU M, et al. Persistent response of furmonertinib plus anlotinib in a lung adenocarcinoma patient with an EGFR exon 20 insertion mutation: A case report [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1053805.
- [27] JIA K, YANG S, CHEN B, et al. Advanced lung adenocarcinoma patient with EGFR exon 20 insertion benefits from high – dose furmonertinib for nine months after progression from mobocertinib: a case report [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(6): 386.
- [28] ZHANG Q, KE L, XU J, et al. Furmonertinib as adjuvant therapy in EGFR – mutated non – small cell lung cancer following radical lung cancer surgery [J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S1550.
- [29] XU Z, HAO X, WANG Q, et al. Intracranial efficacy and safety of furmonertinib 160 mg with or without anti – angiogenic agent in advanced NSCLC patients with BM / LM as salvage therapy [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 206.

(收稿日期: 2023 – 06 – 01; 修回日期: 2023 – 08 – 17)